

## INTELLECTUAL PROPERTY REPORT

<b>Original title</b>	Process for the preparation of a stable, homogeneous, from secondary reaction products free or nearly free extract
<b>Summary title</b>	Process Of Preparation Of A Stable, Homogeneous, Free Or Quite Free Of Impurities Extract
<b>Published as</b>	EP-00826372
<b>Expires</b>	(est.): 03-Sep-2017
<b>Original assignee</b>	Frutarom Schweiz Ag
<b>Inventor</b>	Kreuter, Matthias-Heinrich, Dr.; Steiner, Rudolf
<b>Publication date</b>	04-MAR-98
<b>Last updated</b>	05-JAN-07

### **FULL ABSTRACT**

Preparation of plant extracts (I) comprises (a1) extracting whole, dried or prepared plant material with a solvent in the presence of an agent (A) which improves the solubility of 1 product of extraction, increases the viscosity of the extract, affects the partial pressure of 1 extract component, reduces any enzymatic reactions, reduces any effects of sedimentation or flotation and (a2) separating any insoluble material and removing the solvent or (b1) extracting the material with a solvent, (b2) separating any insoluble material, (b3) mixing the extract with (A) and removing the solvent.

The extraction is preferably effected at < 70C and the product dried or 5-20 (preferably 12-15) wt.% solvent added, preferably water, glycerol, propylene glycol or polyethylene glycol and a emulsifier, stabiliser, antioxidant, colour, flavour, dispersing agent, anticaking agent, hygroscopicity reducing agent, an inert support agent preferably polyethylene glycol, polyglycerine fatty acid esters, lecithins, silicone oils, sorbates, polysorbates, waxes, glycerides, fatty acids or paraffins.

### **USE**

(I) are useful as pharmaceutical agents.



(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
04.03.1998 Patentblatt 1998/10

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 35/78

(21) Anmeldenummer: 97115225.1

(22) Anmeldetag: 03.09.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV RO SI

(30) Priorität: 03.09.1996 CH 2166/96

(71) Anmelder: Emil Flachsmann AG  
CH-8820 Wädenswil (CH)

(72) Erfinder:  
• Kreuter, Matthias-Heinrich, Dr.  
8880 Walenstadt (CH)  
• Steiner, Rudolf  
8806 Bäch (CH)

(74) Vertreter:  
Zink-Wild, Markus Peter  
Patentanwaltsbüro Zink,  
Birchlistrasse 11  
8173 Riedt-Neerach (Zürich) (CH)

(54) **Verfahren zur Herstellung eines stabilen, homogenen, von Folgeprodukten freien oder nahezu freien Extraktes**

(57) Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung eines stabilen, homogenen, von Folgeprodukten freien oder nahezu freien Extraktes, welcher das jeweils gewünschte genuine Substanzgemisch in vollständiger oder nahezu vollständiger Form enthält, wobei dieser Extrakt aus Pflanzen oder Teilen davon erhalten wird, welche im frischen und/oder getrockneten Zustand in bearbeiteter oder unbearbeiteter Form eingesetzt werden können, ist dadurch gekennzeichnet, dass man

- in einem ersten Schritt entweder gemäss einer ersten Variante
- A.) 1.) in beliebiger Reihenfolge die genannten Pflanzen oder Teile davon mit wenigstens einem Lösungsmittel und wenigstens einem in Anspruch 1 definierten Mittel A vermischt und anschliessend extrahiert, und
- A.)2.) den so erhaltenen Extrakt von den unlöslichen Stoffen abtrennt, oder gemäss einer zweiten Variante
- B.)1.) die genannten Pflanzen oder Teile davon mit wenigstens einem Lösungsmittel vermischt und extrahiert,
- B.)2.) den so erhaltenen Extrakt von den unlöslichen Stoffen abtrennt, und
- B.)3.) diesen Extrakt mit wenigstens einem oben

genannten Mittel A vermischt, und

- in einem zweiten Schritt

den gemäss dem ersten Schritt erhaltenen Extrakt gewinnt.

**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines stabilen, homogenen, von Folgeprodukten freien oder nahezu freien Extraktes, welcher das jeweils gewünschte genuine Substanzgemisch in vollständiger oder 5 nahezu vollständiger Form enthält, wobei dieser Extrakt aus Pflanzen oder Teilen davon erhalten wird, welche im frischen und/oder getrockneten Zustand in bearbeiteter oder unbearbeiteter Form eingesetzt werden können.

Diese Erfindung betrifft auch ein Mittel zur Durchführung dieses Verfahrens.

Diese Erfindung betrifft auch einen stabilen, homogenen, von Folgeprodukten freien oder nahezu freien Extrakt aus Pflanzen oder Teilen davon.

10 Ueblicherweise werden Pflanzenextrakte durch Extraktion mit Alkoholen, Mischungen aus Wasser und Alkoholen oder auch nur mit Wasser hergestellt.

Wenn ein solcher Pflanzenextrakt in eine dickflüssige Form, ein sogenannter Spissumextrakt, oder in eine trockene Form, ein sogenannter Siccumextrakt, überführt werden soll, dann muss das vorhandene Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch teilweise oder vollständig entfernt werden.

15 Dies geschieht üblicherweise unter Verdampfung des(der) Lösungsmittel(s) unter reduziertem Druck und bei erhöhten Temperaturen.

Diese Verfahren sind in Arzneibüchern, beispielsweise im Deutschen Arzneibuch (DAB) oder im Europäischen Arzneibuch (EuAB), beschrieben.

20 Wenn man beispielsweise Chelidonium majus L. nach einem solchen Verfahren extrahiert und anschliessend einengt und trocknet, dann werden Zersetzung- und Polymerisationsprozesse sowie eine Sedimentation und eine Flotation der Inhaltsstoffe beobachtet.

Als Folge davon stellt das resultierende Produkt keine der eingesetzten Pflanzenmenge äquivalente Zubereitung dar, weil das so erhaltene Substanzgemisch nicht dem aus der Pflanze herausgelösten genuinen Substanzgemisch entspricht.

25 Wenn man beispielsweise Melilotus officinalis L. Lam. em. Thuill. nach einem oben genannten Verfahren extrahiert und anschliessend einengt und trocknet, dann stellt man einen Verlust an flüchtigen Komponenten, wie etwa Cumarine, fest.

Als Folge davon stellt auch dieses resultierende Produkt keine der eingesetzten Pflanzenmenge äquivalente Zubereitung dar, weil das so erhaltene Substanzgemisch nicht dem aus der Pflanze herausgelösten genuinen Substanzgemisch entspricht.

Wenn man beispielsweise Hypericum perforatum L. nach einem oben genannten Verfahren extrahiert, was normalerweise in einem Verhältnis von Pflanze zu eingesetztem Lösungsmittel von 1:1 bis 1:20, insbesondere 1:10, geschieht, dann werden die schwerlöslichen Anteile, wie etwa die Dianthrone, unvollständig aus der Pflanze extrahiert.

30 Als Folge davon stellt auch dieses resultierende Produkt keine der eingesetzten Pflanzenmenge äquivalente Zubereitung dar, weil das so erhaltene Substanzgemisch nicht dem aus der Pflanze herauslösbareren genuinen Substanzgemisch entspricht.

Wenn man beispielsweise Allium sativum L. nach einem oben genannten Verfahren extrahiert und anschliessend einengt und trocknet, dann werden während des gesamten Verfahrens chemische und/oder enzymatische Reaktionen zwischen einer oder mehrerer im Extrakt enthaltenen Substanz(en) festgestellt.

40 Diese Reaktionen werden mit dem in EP 0 347 493 beschriebenen Verfahren nahezu vollständig verhindert. Das gemäss diesem Verfahren erhaltene Produkt weist bei erhöhter Temperatur, d.h. bei einer Temperatur von 25°C und mehr, eine ungenügende Stabilität der Thiosulfinate, beispielsweise Alliin, auf.

Solche gemäss EP 0 347 493 erhaltene Produkte, welche über eine längere Zeitspanne, beispielsweise 1 Monat, bei einer Temperatur von mehr als 25°C gelagert worden sind, stellen somit nicht mehr eine dem aus der Pflanze herausgelösten genuinen Substanzgemisch äquivalente Zubereitung dar.

Wenn man einen Gerbstoffe und/oder Isoprenoide enthaltenden Pflanzenextrakt in eine verkapselbare Masse gemäss EP 0 496 705 überführt, dann werden bei der Verwendung von Polyethylenglykol-Sequenzen enthaltenden Trägermaterialien, wie etwa Polyethylenglykole, Polysorbate, während oder nach der Herstellung solcher Massen Sedimentationen, Flotationen, Inhomogenitäten und chemische Reaktionen festgestellt.

50 Es ist festgestellt worden, dass Pflanzenextrakte, welche Gerbstoffe und/oder Isoprenoide enthalten, bei der Einkapselung in eine Gelatinekapsel mit der Gelatinehülle reagieren und somit die Elastizität der Kapselhülle und deren Auflösungsverhalten im Magen oder im Darm negativ beeinflussen können.

Diesen Nachteil haben die in EP 0 464 274 A1 und EP 0 496 705 beschriebenen Produkte.

55 Dieses Verhalten von Gerbstoffen wird zum Beispiel bei der Herstellung von Leder ausgenutzt und ist seit hunderten von Jahren bekannt.

Dieses Verhalten von bestimmten Isoprenoiden, vor allem der Aldehydoderivate der Monoterpane und Sesquiterpene, insbesondere ihre Reaktivität mit Aminogruppen enthaltenden Verbindungen, ist auch allgemein bekannt und wird zur Herstellung von derivatisierten Weichgelatinekapseln mit verzögertem Auflösungsverhalten gezielt eingesetzt;

siehe DAB 10, Kommentar K 20.

Gemäss DE PS 44 34 170 besteht die Aufgabe darin, peroral applizierbare Extrakte von Hypericum perforatum L. zur Verfügung zu stellen, welche eine gegenüber herkömmlichen Präparaten höhere Freisetzungsraten, also eine höhere Bioverfügbarkeit, der wirksamen Bestandteile im Magen-Darmtrakt aufweisen.

5 Dies wird angeblich dadurch erreicht, dass die nicht flüchtige Phase des Extraktes an Polyvinylpyrrolidon in mikro-disperser Form und/oder in der Form einer festen Lösung gebunden ist.

In DE PS 44 34 170 wird behauptet, dass die Vielzahl von wirksamen Bestandteilen an Polyvinylpyrrolidon gebunden vorliegen sollen.

10 Diese Behauptung stützt sich auf die Messung der Freisetzung der Dianthrone aus dem Extrakt gemäss den Vorschriften des DAB 10 V.5.4.

Gemäss den Beispielen von DE PS 44 34 170 setzt sich aber der Extrakt nur aus etwa 0,03 % (0,1 mg) Dianthrone und etwa 99,97 % (289,9 mg) nicht explizit genannten weiteren Wirkstoffen, Begleitstoffen und Polyvinylpyrrolidon zusammen.

15 Experimentelle Angaben zur Bioverfügbarkeit der übrigen etwa 99 % der weiteren wirksamen Bestandteile und Begleitstoffe sind nicht vorhanden.

Somit wird kein experimenteller Beweis für die obige Behauptung geliefert.

Beim in DE PS 44 34 170 beschriebenen Verfahren handelt es sich bis zum Erhalt des Fluidextraktes um ein weiter oben schon genanntes herkömmliches Verfahren, mit welchem keine vollständige Extraktion der Wirkstoffe erreicht wird.

20 Das Polyvinylpyrrolidon wird ausschliesslich zu diesem Fluidextrakt hinzugegeben.

In EP 0 599 307 A1 wird ebenfalls ein herkömmliches Verfahren zur Herstellung eines Fluidextraktes von Hypericum perforatum L. beschrieben.

Die in diesem Fluidextrakt enthaltenen Dianthrone lassen sich mittels der Hinzugabe von Polyvinylpyrrolidon selektiv mittels Ausfällung und Filtration aus diesem Fluidextrakt entfernen.

25 Im so erhaltenen nahezu Diantron-freien Produkt werden weitere aktive Bestandteile experimentell nachgewiesen.

Somit besteht ein Widerspruch zwischen den in DE PS 44 34 170 und EP 0 599 307 A1 enthaltenen Aussagen.

In JP-A-60 222 412 wird ein Verfahren zur Abtrennung von unlöslichen Substanzen, welche in wässrigen flüssigen Arzneimitteln enthalten sind, beschrieben.

30 Diese Arzneimittel enthalten Pflanzeninhaltsstoffe.

Gemäss diesem Dokument können rohe Arzneimittel-Substanzen auf der Basis von Pflanzenextrakten unlösliche Mikropartikel enthalten, welche oft nur schwierig mit üblichen Filtrationsmethoden abgetrennt werden können, und welche Trübungen und Ausfällungen verursachen können.

35 Gemäss diesem Dokument ist gefunden worden, dass einige aus Pflanzen extrahierte rohe Arzneimittel-Substanzen zusammen mit Polyvinylpyrrolidon weisse Trübungen bilden können.

Wenn aber vorgängig der Hinzugabe von Polyvinylpyrrolidon ein mit Polyoxyethylen gehärtetes Rizinusöl-Derivat hinzugegeben wird, dann aggregieren Substanzen und bilden leicht Prezipitate, welche auf einfache Weise abgetrennt werden können.

40 Das heisst, dass gemäss diesem Dokument solche Substanzen vorgängig entfernt werden, welche Trübungen und Ausfällungen bilden. Die aggregatartigen Ausfällungen werden nicht näher beschrieben.

Ausgangsmaterial ist immer ein bereits hergestellter Pflanzenextrakt.

45 Gemäss diesem Dokument wurde also die unerwünschte Niederschlagsbildung optimiert durch vorgängige Hinzugabe eines mit Polyoxyethylen gehärteten Rizinusöl-Derivates, was zu aggregatartigen und damit besser separierbaren Ausfällungen führt.

Es ist ein Ziel der vorliegenden Erfindung, Extrakte aus Pflanzen oder Teilen davon und diese Extrakte enthaltende pharmazeutisch akzeptable Darreichungsformen zur Verfügung zu stellen, wobei diese Extrakte das jeweils gewünschte genuine Substanzgemisch in vollständiger oder nahezu vollständiger Form enthalten sollen.

50 Diese Extrakte und Darreichungsformen sollen stabil und homogen sein, und insbesondere die entsprechenden in den internationalen ICH-Richtlinien enthaltenen Vorgaben erfüllen.

Diese Extrakte und Darreichungsformen sollen im Gegensatz zu herkömmlichen Produkten einen wesentlich reduzierten oder keinen Gehalt an Folgeprodukten aufweisen.

55 Diese Extrakte und Darreichungsformen sollen mittels einem einfachen und wirtschaftlichen Verfahren hergestellt werden können.

Völlig überraschend wurde gefunden, dass die obigen Ziele erreicht werden, wenn man während oder nach der

Extraktion der Pflanze oder eines Teiles davon ein in den Patentansprüchen definiertes Mittel A hinzugibt.

Die Erfindung ist durch die Merkmale in den unabhängigen Ansprüchen definiert.

Bevorzugte Ausführungsformen sind in den abhängigen Ansprüchen definiert.

Im erfindungsgemässen Verfahren werden als Mittel A vorzugsweise Proteinhydrolysat und/oder Polyvinylpyrroli-

done verwendet.

Der Extrakt von Allium sativum L. wird vorzugsweise bis zum Erhalt des Fluidextraktes gemäss dem in EP 0 347 493 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Es wurde festgestellt, dass die Hinzugabe eines Mittels A, beispielsweise Kollidon K 25 (BASF), zu diesem Fluidextrakt, gefolgt von der anschliessenden Weiterverarbeitung zu einem Trockenextrakt, ein Produkt ergibt, das sich durch eine signifikant erniedrigte Empfindlichkeit gegenüber erhöhten Temperaturen auszeichnet.

Lagert man herkömmliche Knoblauchzubereitungen bei erhöhten Temperaturen, so werden - wie oben schon erwähnt - bereits bei Temperaturen von mehr als 25°C Verluste an aktiven Verbindungen beobachtet.

Diese Verluste werden selbst bei einer Temperatur von 30°C bei einer erfindungsgemässen Knoblauchzubereitung nicht beobachtet.

Diese Stabilitätsverbesserung stellt einen grossen Fortschritt in zweifacher Hinsicht dar.

So werden einerseits Kosten beim Transport und bei der Lagerung reduziert, und andererseits wird die Sicherheit des Arzneimittels erhöht.

Es wurde festgestellt, dass die Hinzugabe eines Mittels A, beispielsweise Kollidon 17 PF (BASF), zu einem hauptsächlich wasserlösliche Verbindungen enthaltenden Fluidextrakt von Melilotus officinalis L. Lam. em. Thuill., gefolgt von der anschliessenden Weiterverarbeitung zu einem Trockenextrakt, ein Produkt ergibt, das sich durch einen signifikant erhöhten Gehalt an Cumarinen auszeichnet.

Dies erklärt sich dadurch, dass die normalerweise bei der Verdampfung des Wasser/Ethanol-Gemisches flüchtigen Cumarine offenbar durch eine Wechselwirkung mit dem Mittel A zurückgehalten werden und so im Rückstand bleiben.

Dies stellt einen grossen Fortschritt dar, weil es bisher nicht möglich war, wässrig/ethanolische, Cumarine enthaltende Lösungen ohne den Verlust der Cumarine in wirtschaftlicher Weise zu konzentrieren.

Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäss Extrakte von Melilotus, weil sie sich für die Herstellung von injizierbaren Präparaten wesentlich besser als herkömmliche Produkte eignen, weil sie die gewünschten wasserlöslichen aktiven Verbindungen und keine Wachse, Chlorophyll und weitere schwer wasserlösliche Verbindungen/Rückstände enthalten.

Herkömmliche, Cumarine enthaltende Extrakte sind nur unter Verwendung hochlipophiler, wasserfreier oder nahezu wasserfreier Lösungsmittel erhältlich.

Deshalb enthalten herkömmliche Extrakte weniger gewünschte wasserlösliche aktive Verbindungen und dafür mehr für die Wirkung und für die Verwendung hinderliche und unerwünschte Verbindungen.

Es wurde festgestellt, dass die Hinzugabe eines Mittels A, beispielsweise Kollidon K 90 (BASF) zu einem Fluidextrakt von Chelidonium majus L., gefolgt von der anschliessenden Weiterverarbeitung zu einem Trockenextrakt, ein Produkt ergibt, das sich durch einen signifikant erhöhten Gehalt an Alkaloiden sowie durch eine Homogenität auszeichnet.

Der hohe Gehalt an Alkaloiden lässt sich dadurch erklären, dass offenbar durch eine Wechselwirkung zwischen den Alkaloiden und dem Mittel A die bei herkömmlich hergestellten Produkten festgestellten Zersetzungsprozesse verhindert werden.

Die Homogenität dieses erfindungsgemässen Extraktes lässt sich dadurch erklären, dass offenbar durch eine Wechselwirkung zwischen dem Mittel A und den Isoprenoiden eine Polymerisation Letzterer zu Latex und/oder Latex-ähnlichen Verbindungen unterbleibt, und damit keine Phasentrennung auftritt.

Sowohl der gegenüber herkömmlichen Zubereitungen erhöhte Gehalt an Alkaloiden als auch die Homogenität des Produktes stellen grosse Fortschritte dar.

Der Vermeidung der Zersetzung der Alkaloide kommt eine besondere Bedeutung zu, weil alle wichtigen Chelidoniumalkaloide Methylendioxy-Gruppen enthalten, die bei Zersetzungreaktionen als Formaldehyd abgespalten werden können.

Bei solchen Produkten kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Zersetzungprodukte toxischer Natur sind.

Es wurde festgestellt, dass mit der Hinzugabe eines Mittels A, beispielsweise Gelita-Sol D (DGF Stoess) während der Herstellung des Fluidextraktes aus Herba Hyperici (*Hypericum perforatum* L.) die Menge der extrahierbaren Dianthroneverbindungen signifikant erhöht wird.

Dies lässt sich dadurch erklären, dass sich das Löslichkeitsprodukt der in Mischungen aus Wasser und Ethanol schwerlöslichen Dianthrone, offenbar durch Wechselwirkung mit dem Mittel A, signifikant erhöht.

Dadurch wird eine vollständigere Extraktion der Pflanze erzielt, was einen Fortschritt gegenüber herkömmlichen Extraktionsverfahren darstellt.

Eine pharmazeutische Zubereitung mit einem hohen Gehalt an Dianthrone kann wichtig sein für die Wirksamkeit bei depressiven Verstimmungszuständen, die mit viralen Erkrankungen assoziiert sind, weil die Dianthrone antivirale Eigenschaften besitzen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung illustrieren.

Beispiel 1

400 kg Herba Chelidonii (Chelidonium majus L.) mit einem gemessenen Gesamtalkoidgehalt von 1,0 Gew.-% wurden in getrockneter und geschnittener Form (Schnittrösser 1 bis 3 cm) mit 3200 kg eines Gemisches aus 7 Gewichtsteilen Ethanol und 3 Gewichtsteilen Wasser versetzt.

5 Dieses Gemisch wurde in einem Behältnis mit Schneid-, Rühr-, Heiz- und Kühlvorrichtungen bei Raumtemperatur während 30 Minuten unter weiterer Zerkleinerung der Pflanzenteile gerührt.

10 Anschliessend wurde auf eine Temperatur zwischen 60°C und 70°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde unter Rühren während 2 Stunden extrahiert.

15 Anschliessend wurde filtriert. Zum erhaltenen Filtrat wurden 15 kg Kollidon K 90 (BASF) hinzugegeben und unter Rühren bei einer Temperatur zwischen 40°C und 50°C gelöst.

Die erhaltene Lösung wurde bei einem Druck zwischen 50 mbar und 100 mbar bei einer Temperatur zwischen 40°C und 50°C bis zu einem Trockensubstanzgehalt von 40 Gew.-% eingeengt.

Es wurden 220 kg Spissumextrakt mit einem gemessenen Gesamtalkoidgehalt (DAB) von 1,82 Gew.-% erhalten.

15 Dieser Gehalt entspricht einer 100%-igen Ausbeute an Alkaloiden.

Beispiel 2

220 kg des gemäss Beispiel 1 erhaltenen Spissumextraktes wurden mit 12 kg gefällter Kieselsäure (DAB) homogen vermischt.

20 Dieses Gemisch wurde bei einem Druck zwischen 20 mbar und 30 mbar und einer maximalen Produkttemperatur von 40°C während 90 Minuten getrocknet.

Der so erhaltene Trockenextrakt wurde gesiebt und homogen gemischt.

Man erhielt 100 kg Trockenextrakt mit einem gemessenen Gesamtalkoidgehalt (DAB) von 3,93 Gew.-%.

25 Dieser Gehalt entspricht einer 98%-igen Ausbeute an Alkaloiden.

Beispiel 3

Es wurden 4 kg Herba Chelidonii, 32 kg eines Gemisches aus 7 Gewichtsteilen Ethanol und 3 Gewichtsteilen Wasser sowie 0,15 kg Kollidon K 90 gemäss Beispiel 1 verarbeitet.

30 Im erhaltenen Spissumextrakt (2,0 kg) wurde ein Gesamtalkoidgehalt (DAB) von 2,0 Gew.-% gemessen.

Dieser Gehalt entspricht einer 100 %-igen Ausbeute an Alkaloiden.

2,0 kg dieses Spissumextraktes wurden mit 120 g gefällter Kieselsäure (DAB) homogen vermischt und gemäss Beispiel 2 verarbeitet.

35 Im erhaltenen Trockenextrakt (1 kg) wurde ein Gesamtalkoidgehalt (DAB) von 4,08 Gew.-% gemessen.

Dieser Gehalt entspricht einer 102 %-igen Ausbeute an Alkaloiden.

Dem Fachmann ist bekannt, dass bei der angewendeten Messmethode aufgrund der Messgenauigkeit Werte von mehr als 100 % auftreten können.

Beispiel 4 (Vergleichsbeispiel)

Es wurden 4 kg Herba Chelidonii und 32 kg eines Gemisches aus 7 Gewichtsteilen Ethanol und 3 Gewichtsteilen Wasser ohne die Hinzugabe von Kollidon K 90 gemäss Beispiel 1 verarbeitet.

40 Im erhaltenen Spissumextrakt (1,5 kg) wurde ein Gesamtalkoidgehalt (DAB) von 1,7 Gew.-% gemessen.

Dieser Gehalt entspricht einer 64 %-igen Ausbeute an Alkaloiden.

1,5 kg dieses Spissumextraktes wurden mit 120 g gefällter Kieselsäure (DAB) homogen vermischt und gemäss Beispiel 2 verarbeitet.

Im erhaltenen Trockenextrakt (0,66 kg) wurde ein Gesamtalkoidgehalt (DAB) von 2,3 Gew.-% gemessen.

Dieser Gehalt entspricht einer 57,5 %-igen Ausbeute an Alkaloiden.

50 In den folgenden Tabellen 1 und 2 sind verschiedene Daten zusammengefasst.

Tabelle 1

	Beispiel 3 (Spissumextrakt)	Beispiel 4 (Spissumextrakt)
Ausbeute (gemessen als Trockensubstanz und auf die Menge der eingesetzten Pflanze bezogen)	17,5 % *)	11 %
Ausbeute an Alkaloiden	100 %	64 %
Viskosität (Pa.s, 25°C)	3,0	1,0 bis 50,0 **)
Sedimentation	nein	ja
Flotation	nein	ja
Homogenität	ja	nein

\*) ohne Kollidon K 90

\*\*) inhomogenes, mehrphasiges Gemisch

Tabelle 2

	Beispiel 3 (Trockenextrakt)	Beispiel 4 (Trockenextrakt)
Ausbeute (gemessen als Trockensubstanz und auf die Menge der eingesetzten Pflanze bezogen)	17,5 % *)	11 % **)
Ausbeute an Alkaloiden	102 %	57,5 %
Homogenität	ja	nein
Sinterpunkt	71°C	43°C

\*) ohne Kollidon K 90 und ohne gefällte Kieselsäure

\*\*) ohne gefällte Kieselsäure

Beispiel 5

4 kg Herba Hyperici (Hypericum perforatum L.) mit einem gemessenen Dianthronegehalt von 0,12 Gew.-% wurden in getrockneter und geschnittener Form (Schnittgrösse 1 bis 3 cm) mit 32 kg eines Gemisches aus 6 Gewichtsteilen Ethanol und 4 Gewichtsteilen Wasser versetzt.

Dieses Gemisch wurde in einem Behältnis mit Schneid-, Rühr-, Heiz- und Kühlvorrichtungen bei einer Temperatur von 30°C bis 40°C während 5 Minuten unter weiterer Zerkleinerung der Pflanzenteile intensiv gerührt.

Anschliessend wurden 200 g Gelita-Sol D (DGF Stoess) hinzugegeben.

Dieses Gemisch wurde bei einer Temperatur von 30°C bis 40°C unter Rühren während 90 Minuten extrahiert.

Anschliessend wurde filtriert. Es wurden 26 kg Filtrat (Fluidextrakt) mit einem Trockensubstanzgehalt von 3,8 Gew.-% und einem Dianthronegehalt (DAG) von 0,46 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz, erhalten.

Dies entspricht einer 96 %-igen Dianthon-Ausbeute.

Dieses Filtrat wurde bei einem Druck zwischen 50 mbar und 150 mbar bei einer Temperatur zwischen 50°C und 60°C bis zu einem Trockensubstanzgehalt von 60 Gew.-% eingeengt.

Es wurden 1,65 kg Spissumextrakt mit einem gemessenen Dianthronegehalt (DAC) von 0,45 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz, erhalten.

Dies entspricht einer 94%-igen Dianthon-Ausbeute.

Beispiel 6

1,65 kg des gemäss Beispiel 5 erhaltenen Spissumextraktes wurden mit 50 g einer wässrigen, 40 Gew.-% Gummi arabicum (DAB) enthaltenden Lösung vermischt.

Dieses Gemisch wurde unter der Hinzugabe von 20 g hochdispersem Siliciumdioxid (DAB) sprühgetrocknet.

## EP 0 826 372 A2

Der so erhaltene Trockenextrakt wurde gesiebt und homogen gemischt.

Man erhielt 1 kg Trockenextrakt mit einem gemessenen Dianthronegehalt (DAC) von 0,47 Gew.-%.

Dieser Gehalt entspricht einer 98%-igen Ausbeute an Diantronen.

Dem Fachmann ist bekannt, dass bei der angewendeten Messmethode aufgrund der Messgenauigkeit höhere Werte als rechnerisch erwartet auftreten können.

### Beispiel 7 (Vergleichsbeispiel)

Es wurden 4 kg Herba Hyperici und 32 kg eines Gemisches aus 6 Gewichtsteilen Ethanol und 4 Gewichtsteilen

10 Wasser ohne die Hinzugabe von Gelita-Sol D gemäss Beispiel 5 verarbeitet.

Im erhaltenen Fluidextrakt (26,3 kg) mit einem Trockensubstanzgehalt von 3,1 Gew.-% wurde ein Dianthronegehalt (DAC) von 0,34 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz, gemessen.

Dieser Gehalt entspricht einer 71%-igen Ausbeute an Diantronen.

Dieser Fluidextrakt wurde gemäss Beispiel 5 zum Spissumextrakt eingeengt.

15 Im erhaltenen Spissumextrakt (1,4 kg, 60 % Trockensubstanz) wurde ein Dianthronegehalt (DAC) von 0,33 Gew.-% gemessen.

Dieser Gehalt entspricht einer 69%-igen Ausbeute an Diantronen.

1,4 kg dieses Spissumextraktes wurden analog Beispiel 6 zu einem Trockenextrakt verarbeitet.

Man erhielt 860 g Trockenextrakt mit einem gemessenen Dianthronegehalt (DAC) von 0,34 Gew.-%.

20 Dieser Gehalt entspricht einer 61%-igen Ausbeute an Diantronen.

### Beispiel 8

4 kg Herba Meliloti (Melilotus officinalis L. Lam. em. Thuill.) mit einem gemessenen Cumaringehalt von 0,38 Gew.-

25 % (HPLC) wurden in getrockneter und geschnittener Form (Schnittrössche 1 bis 3 cm) mit 60 kg eines Gemisches aus 1 Gewichtsteil Ethanol und 3 Gewichtsteilen Wasser versetzt.

Dieses Gemisch wurde in einem Behältnis mit Schneid-, Rühr-, Heiz- und Kühlvorrichtungen bei einer Temperatur von 30°C bis 40°C während 2 Stunden unter weiterer Zerkleinerung der Pflanzenteile gerührt und extrahiert.

Anschliessend wurde filtriert. Zum erhaltenen Filtrat (54 kg, Trockensubstanzgehalt 1,5 Gew.-%, 1,56 Gew.-%

30 Cumaringehalt, bezogen auf die Trockensubstanz) wurden 200 g Kollidon 17 PF (BASF) hinzugegeben und unter Rühren bei einer Temperatur zwischen 30°C und 40°C gelöst.

Die erhaltene Lösung wurde bei einem Druck zwischen 20 mbar und 30 mbar bei einer Temperatur zwischen 30°C und 40°C bis zu einem Trockensubstanzgehalt von 30 Gew.-% eingeengt.

Es wurden 3,3 kg Spissumextrakt mit einem gemessenen Cumaringehalt (HPLC) von 1,55 Gew.-%, bezogen auf

35 die Trockensubstanz, erhalten.

Dieser Gehalt entspricht einer 99 %-igen Ausbeute an Cumarinen.

### Beispiel 9

40 3,3 kg des gemäss Beispiel 8 erhaltenen Spissumextraktes wurden sprühgetrocknet.

Der so erhaltene Trockenextrakt wurde gesiebt und homogen gemischt.

Man erhielt 1 kg Trockenextrakt mit einem gemessenen Cumaringehalt (HPLC) von 1,48 Gew.-%.

Dieser Gehalt entspricht einer 94,9%-igen Ausbeute an Cumarinen.

### Beispiel 10 (Vergleichsbeispiel)

4 kg Herba Meliloti und 60 kg eines Gemisches aus 1 Gewichtsteil Ethanol und 3 Gewichtsteilen Wasser wurden ohne die Hinzugabe von Kollidon 17 PF gemäss Beispiel 8 verarbeitet.

Im erhaltenen Filtrat wurden die gleichen Werte wie in Beispiel 8 gemessen.

50 Im erhaltenen Spissumextrakt (2,7 kg) wurde ein Cumaringehalt (HPLC) von 0,93 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz, gemessen.

Dieser Gehalt entspricht einer 48,4%-igen Ausbeute an Cumarinen.

2,7 kg dieses Spissumextraktes wurden gemäss Beispiel 9 zu einem Trockenextrakt verarbeitet.

Man erhielt 800 g Trockenextrakt mit einem gemessenen Cumaringehalt (HPLC) von 0,90 Gew.-%.

55 Dieser Gehalt entspricht einer 46,5%-igen Ausbeute an Cumarinen.

Beispiel 11

12 kg frische ganze Bulbus Allii sativi (Allium sativum L.) wurden mit 84 kg eines Gemisches aus 9 Gewichtsteilen Ethanol und 1 Gewichtsteil Wasser versetzt.

5 Dieses Gemisch wurde in einem Behältnis mit Schneid-, Rühr-, Heiz- und Kühlvorrichtungen bei Raumtemperatur während 10 Minuten unter Zerkleinerung der Pflanzenteile gerührt.

Dieses Gemisch wurde bei Raumtemperatur während 80 Minuten gerührt und extrahiert.

Anschliessend wurde filtriert. Zum erhaltenen Filtrat wurden 300 g Kollidon K 25 (BASF) hinzugegeben und unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst.

10 Die erhaltene Lösung wurde bei einem Druck zwischen 30 mbar und 100 mbar und bei einer Temperatur zwischen 30°C und 40°C bis zu einem Trockensubstanzgehalt von 60 Gew.-% eingeengt.

Es wurden 1,7 kg Spissumextrakt erhalten.

Dieser Spissumextrakt wurde bei einem Druck zwischen 20 mbar und 30 mbar und einer maximalen Produkttemperatur von 40°C während 90 Minuten getrocknet.

15 Der so erhaltene Trockenextrakt wurde gesiebt und homogen gemischt.

Man erhielt 1 kg Trockenextrakt mit einem gemessenen Alliingehalt (HPLC) von 9,0 Gew.-%.

Beispiel 12 (Vergleichsbeispiel)

20 Es wurden 12 kg frische ganze Bulbus Allii sativi und 84 kg eines Gemisches aus 9 Gewichtsteilen Ethanol und 1 Gewichtsteil Wasser ohne die Hinzugabe von Kollidon K 25 gemäss Beispiel 11 verarbeitet.

Im erhaltenen Trockenextrakt (700 g) wurde ein Alliingehalt (HPLC) von 12,1 Gew.-% gemessen.

In der folgenden Tabelle 3 sind verschiedene Daten betreffend die Lagerstabilitäten zusammengefasst.

25

Tabelle 3

Temperatur (°C)	Beispiel 11 (Trockenextrakt)			Beispiel 12 (Trockenextrakt)		
	20	25	30	20	25	30
Alliingehalt (in %, bezogen auf den als 100% gesetzten Anfangswert) am Anfang	100	100	100	100	100	100
nach 1 Monat	100	100	100	100	98	85
nach 3 Monaten	100	100	100	100	97	64
nach 6 Monaten	103	103	98	100	97	31
nach 12 Monaten	*)	*)	*)	98	95,7	26
nach 18 Monaten	*)	*)	*)	95	94	13
nach 24 Monaten	*)	*)	*)	94	93	9
nach 36 Monaten	*)	*)	*)	92	92	3

\*) nicht gemessen

45 Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines stabilen, homogenen, von Folgeprodukten freien oder nahezu freien Extraktes, welcher das jeweils gewünschte genuine Substanzgemisch in vollständiger oder nahezu vollständiger Form enthält, wobei dieser Extrakt aus Pflanzen oder Teilen davon erhalten wird, welche im frischen und/oder getrockneten Zustand in bearbeiteter oder unbearbeiteter Form eingesetzt werden können, dadurch gekennzeichnet, dass man

- in einem ersten Schritt  
entweder gemäss einer ersten Variante

55 - A.) 1.) in beliebiger Reihenfolge die genannten Pflanzen oder Teile davon mit wenigstens einem Lösungsmittel und wenigstens einem Mittel, nachfolgend als Mittel A bezeichnet, vermischt und anschliessend extrahiert, wobei dieses Mittel A

- die Löslichkeit von wenigstens einer im Extrakt enthaltenen Substanz erhöht,
- die Viskosität des Extraktes in Anwesenheit eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches erhöht,
- 5 - den Dampfdruck der im Extrakt gegebenenfalls enthaltenen flüchtigen Substanzen beeinflusst,
- chemische und/oder enzymatische Reaktionen zwischen einer oder mehrerer im Extrakt enthaltenen Substanz(en) verhindert oder zumindest wesentlich reduziert,
- 10 - durch Wechselwirkung mit einer oder mehrerer im Extrakt enthaltenen Substanz(en) deren Sedimentation und/oder Flotation verhindert oder zumindest wesentlich reduziert, wenn der Extrakt in flüssiger, halbfester oder in wenigstens einem Lösungsmittel gelöster und/oder suspendierter und/oder emulgiert Form vorliegt, und
- 15 - die Stabilität und/oder die Homogenität wenigstens einer im Extrakt enthaltenen Substanz erhöht, und
  - A.)2.) den so erhaltenen Extrakt von den unlöslichen Stoffen abtrennt, oder gemäss einer zweiten Variante
- 20 - B.)1.) die genannten Pflanzen oder Teile davon mit wenigstens einem Lösungsmittel vermischt und extrahiert,
- B.)2.) den so erhaltenen Extrakt von den unlöslichen Stoffen abtrennt, und
- 25 - B.)3.) diesen Extrakt mit wenigstens einem oben genannten Mittel A vermischt, und
  - in einem zweiten Schritt den gemäss dem ersten Schritt erhaltenen Extrakt gewinnt.

30 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man den am Ende des zweiten Schrittes erhaltenen Extrakt zu einem Spissumextrakt einengt, insbesondere bei einer Temperatur von unterhalb 70°C, wobei sich der jeweils angewendete Druck nach dem(den) verwendeten Lösungsmittel(n) richtet, und gegebenenfalls

- entweder den so erhaltenen Spissumextrakt trocknet, vorzugsweise mittels einer Vakuumband-Vorrichtung, und so einen Trockenextrakt erhält, der bei einer Temperatur von unterhalb 60°C in festem Aggregatzustand ist,
- oder den so erhaltenen Spissumextrakt mit wenigstens einem pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittel vermischt, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasser, Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykolen mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 300 bis 1500, insbesondere 300, und so eine Zubereitung erhält, die bei einer Temperatur von unterhalb 50°C in flüssigem Aggregatzustand ist.

35 3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass man dem Gemisch zu einem beliebigen Zeitpunkt, vorzugsweise am Ende des zweiten Schrittes oder vor dem Trocknen oder vor dem Vermischen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittel, noch wenigstens einen pharmazeutisch akzeptablen Zusatz- und/oder Hilfsstoff hinzufügt, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Emulgatoren, Stabilisatoren, Antioxidantien, Farbstoffen, Aromen, Sprengmitteln, Mitteln, welche die Rieselfähigkeit günstig beeinflussen, Mitteln, welche die Kompaktierbarkeit günstig beeinflussen, Mitteln, welche den Schmelzpunkt erhöhen, und Mitteln, welche die Hygroskopizität reduzieren.

40 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

- in einem dritten Schritt den am Ende des zweiten Schrittes erhaltenen Extrakt mit wenigstens einem Trägermaterial für den genannten Extrakt vermischt, wobei dieses Trägermaterial verkapselbar und gegenüber allen im so erhaltenen Gemisch vorhandenen Substanzen inert sein muss, und
- in einem vierten Schritt das so erhaltene Gemisch teilweise oder vollständig vom Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch befreit.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

- Polyethylenglykolen mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 300 bis 600, insbesondere 300,
- 5 Fettsäureestern von Polyglycerinen,
- Lecithinen,
- 10 Silikonölen,
- Sorbitanfettsäureestern,
- Sorbaten von Fettsäuren,
- 15 Polysorbaten von Fettsäuren,
- Wachsen,
- 20 Polyglycerinen,
- Triglyceriden,
- Fettsäuren,
- 25 fetten Oelen, und
- Paraffinen,

30 einschliesslich beliebige Gemische davon.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man dem am Ende des vierten Schrittes erhaltenen Gemisches soviel Wasser und/oder Glycerol und/oder Propylenglykol hinzufügt, dass ein entsprechender Gehalt davon von 5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, insbesondere von 12 Gew.-% bis 15 Gew.-%, resultiert.

35 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Pflanzen Nahrungs-, Heil- oder Gewürzpflanzen sind, und insbesondere ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

40 Allium-Arten (z.B. *A. cepa* L., *A. ursinum* L., *A. sativum* L.: Bulbus)

45 Ammi visnaga L.

Arctostaphylos uva-ursi Spreng.

50 Arnica montana L.

Artemisia absinthium L.

Asparagus officinalis L.

55 Aspidosperma-Arten

Astragalus-Arten

Atropa belladonna L.

55 Avena sativa L.

Berberis vulgaris L.

Betula-Arten

5      Brassica nigra L. Koch

Calendula officinalis L.

10     Camellia sinensis L.

10     Capsicum frutescens L.

Carum carvi L.

15     Chelidonium majus L.

Chrysanthemum parthenium

20     Chrysanthemum vulgare Asch.

20     Cimicifuga racemosa L.

Cinnamomum-Arten

25     Citrus-Arten

Centella asiatica L.

Crataegus-Arten

30     Cucurbita pepo L.

Curcuma-Arten

35     Cytisus scoparius L.

Drosera-Arten (D.rotundifolia L., D. ramentacea Burch, D. peltata)

Echinacea angustifolia D.C.

40     Echinacea pallida Nutt.

Echinacea purpurea L. Moench

45     Elettaria cardamomum L. White et Mathon

Ephedra sinica (Stapf) und andere Arten

Equisetum arvense L.

50     Eucalyptus globulus Labill.

Euphrasia offic. L.

55     Foeniculum vulgare Miller

Fragaria vesca L. und andere Arten

5            *Fumaria officinalis* L.  
          *Galium odoratum* L.  
10           *Gaultheria procumbens* L.  
          *Ginkgo biloba* L.  
          *Glycine max.* L.  
15           *Hamamelis virginia* L.  
          *Haronga madagascariensis* (Chois)  
          *Hedeoma pulegioides* L. Pers.  
          *Herniaria glabra* L.  
20           *Humulus lupulus* L.  
          *Hypericum perforatum* L.  
          *Hysopus officinalis* L.  
25           *Ilex paraguariensis* St. Hil.  
          *Illicium verum* Hook. F.  
          *Iluna helenium* L.  
30           *Iris pallida* Lam.  
          *Jasminum grandiflorum* L.  
          *Laurus nobilis* L.  
          *Lavandula officinalis* L. und weitere Arten  
          *Lawsonia inermis* L.  
40           *Levisticum officinale* Koch  
          *Marsdenia cundurango* (Reichenbach)  
          *Matricaria chamomilla* L.  
          *Melilotus officinalis* L. Lam.em. Thuill.  
          *Mentha*-Arten und ihre Varietäten  
50           *Myrtus communis* L.  
          *Ocimum basilicum* L.  
          *Olea europaea* L.  
          *Ononis spinosa* L.

Origanum-Arten

Orthosiphon stamineus Benth.

5 Panax ginseng Meyer

Pausinystalia yohimba Pierre

Petroselinum crispum (Mill.) Nym.

10 Peumus boldus (Molina)

Phaseolus vulgaris L.

15 Pimenta dioica L. Merill

Pimpinella anisum L.

Piper methysticum Forster

20 Plantago lanceolata L.

Potentilla anserina L.

25 Prunus laurocerasus L.

Rauvolfia-Arten

Rosmarinus officinalis L. und ihre Subspecies

30 Rubus fructicosus L.

Ruta graveolens L.

35 Salix alba L. und alle Arten

Salvia-Arten

Sanguinaria canadensis L.

40 Sarothamnus scoparius L. Wimmer

Schisandra chinensis Baill.

45 Scopolia-Arten

Solidago serotina Ait.

Solidago virgaurea L.

50 Smilax-Arten

Sylibum marianum L. Gaertner

55 Tabebuia-Arten

Taraxacum officinale Web.

Thymus serpyllum L.

Thymus vulgaris L.

5 Tilia cordata Mill. und T. platyphyllus Scop.

Uncaria tomentosa (Wild)

10 Urtica dioica L.

10 Valeriana officinalis L. und ihre Varietäten

Vitex agnus castus L.

15 Zingiber officinale Roscoe.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel zur Herstellung des Pflanzenextraktes ein polares Lösungsmittel ist, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

20 - Wasser,  
- Alkoholen, insbesondere einem C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkohol, vorzugsweise Ethanol, Glycerol oder Propylenglykol,  
- Ketonen, insbesondere einem C<sub>3</sub>- bis C<sub>5</sub>-Keton, vorzugsweise Aceton, und  
25 - Estern, insbesondere einem Alkylacetat, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 4 C-Atome hat,  
einschliesslich beliebige Mischungen davon, beispielsweise ein Gemisch aus Wasser und Ethanol.

30 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel A eine polymere Verbindung ist, und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

- Polyvinylpyrrolidonen, abgekürzt mit PVP,  
- Vinylacetat - Crotonsäure - Copolymeren,  
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymeren,  
- Polyethylenglykolen mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 4'000 bis 35'000, insbesondere 35'000,  
40 - Blockcopolymeren aus Polyethylenglykolen und Polypropylenglykolen,  
- Proteinen und Proteinhydrolysaten aus Eiweissen pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, beispielsweise Gelatinen, und  
45 - Blockcopolymeren aus Ethylenoxyd und Propylenoxyd,  
einschliesslich beliebige Mischungen davon.

50 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass

- das Gewichtsverhältnis von eingesetzter Pflanze zu verwendetem Extraktionsmittel von 1:1 bis 1:30, insbesondere von 1:5 bis 1:15, vorzugsweise von 1:4 bis 1:8, beträgt,  
55 - das Gewichtsverhältnis von eingesetzter Pflanze zu verwendetem Mittel A im Falle von  
-- PVP von 5:1 bis 120:1,

- Vinylacetat-Crotonsäure-Copolymeren von 10:1 bis 50:1,
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymeren von 10:1 bis 50:1,

5        -- Polyethylenglykolen mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 4'000 bis 35'000 von 2:1 bis 30:1,

- Blockcopolymeren aus Polyethylenglykolen und Polypropylenglykolen von 2:1 bis 50:1,

10      -- Proteinen und Proteinhydrolysaten aus Eiweissen pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs von 2:1 bis 50:1,

- Blockcopolymeren aus Ethylenoxyd und Propylenoxyd von 2:1 bis 50:1,

15      beträgt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Pflanze oder Teile davon aus der Familie der Papaveraceen, beispielsweise *Chelidonium majus* L., *Fumaria officinalis* L., *Sanguinaria canadensis* L., mit einem Wasser/Alkohol-Gemisch, insbesondere ein Gemisch aus Wasser und Ethanol, vermischt und extrahiert, den so erhaltenen Extrakt von den unlöslichen Stoffen abtrennt, die so erhaltene Lösung mit einem PVP vermischt, insbesondere ein PVP mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 1'000'000 bis 1'500'000, wobei das Gewichtsverhältnis von eingesetzter Pflanze zu verwendetem PVP von 10:1 bis 60:1 beträgt, und gegebenenfalls das so erhaltene Gemisch zu einem Spissumextrakt mit einem Wassergehalt von 55 Gew.-% bis 75 Gew.-%, bezogen auf den Spissumextrakt, einengt, insbesondere bei einer Temperatur von unterhalb 70°C und einem Druck von weniger als 200 mbar, zum so erhaltenen Gemisch ein Mittel hinzugibt, welches den Schmelzpunkt erhöht, beispielsweise Kieselsäure, vorzugsweise gefällte Kieselsäure, und dieses Gemisch trocknet.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Pflanze oder Teile davon aus der Familie der Fabaceen, beispielsweise *Melilotus officinalis* L. Lam. Thui., *Phaseolus vulgaris* L., *Astragalus*-Arten, mit einem Wasser/Alkohol-Gemisch, insbesondere ein Gemisch aus Wasser und Ethanol, vermischt und extrahiert, den so erhaltenen Extrakt von den unlöslichen Stoffen abtrennt, die so erhaltene Lösung mit einem PVP vermischt, insbesondere ein PVP mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 2'000 bis 54'000, insbesondere 7'000 bis 11'000, wobei das Gewichtsverhältnis von eingesetzter Pflanze zu verwendetem PVP von 10:1 bis 40:1 beträgt, und gegebenenfalls das so erhaltene Gemisch zu einem Spissumextrakt mit einem Wassergehalt von 40 Gew.-% bis 70 Gew.-%, bezogen auf den Spissumextrakt, einengt, insbesondere bei einer Temperatur von unterhalb 50°C und einem Druck von weniger als 80 mbar, vorzugsweise bei einer Temperatur von 30°C bis 40°C und einem Druck von weniger als 50 mbar, und dieses Gemisch trocknet.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Pflanze oder Teile davon aus der Familie der Liliaceen, beispielsweise *Allium*-Arten (z.B. *A. cepa* L., *A. ursinum* L., *A. sativum* L. : Bulbus), mit einem Wasser/Alkohol-Gemisch, insbesondere ein Gemisch aus Wasser und Ethanol, vermischt und extrahiert, den so erhaltenen Extrakt von den unlöslichen Stoffen abtrennt, die so erhaltene Lösung mit einem PVP vermischt, insbesondere ein PVP mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 2'000 bis 54'000, insbesondere 28'000 bis 34'000, wobei das Gewichtsverhältnis von eingesetzter Pflanze zu verwendetem PVP von 20:1 bis 120:1, insbesondere 90:1, beträgt, und gegebenenfalls das so erhaltene Gemisch zu einem Spissumextrakt mit einem Wassergehalt von 30 Gew.-% bis 60 Gew.-%, bezogen auf den Spissumextrakt, einengt, insbesondere bei einer Temperatur von unterhalb 70°C und einem Druck von weniger als 200 mbar, zum so erhaltenen Gemisch gegebenenfalls ein Antioxidanz hinzugibt, beispielsweise  $\alpha$ -Tocopherol, und dieses Gemisch trocknet.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Pflanze oder Teile davon aus der Familie der Hypericaceen, beispielsweise *Hypericum perforatum* L., mit einem Gemisch aus Wasser, einem Alkohol, insbesondere Ethanol, und Gelatine, vorzugsweise ein partielles Hydrolysat der Gelatine mit einer Viskosität von 22 mPa.s, gemessen als 35%-ige Lösung in Wasser bei einer Temperatur von 25°C, vermischt und extrahiert, wobei das Gewichtsverhältnis von eingesetzter Pflanze zu verwendeteter Gelatine von 5:1 bis 50:1, insbesondere von 8:1 bis 12:1, beträgt, den so erhaltenen Extrakt von den unlöslichen Stoffen abtrennt, und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung zu einem Spissumextrakt mit einem Wassergehalt von 30 Gew.-% bis 70 Gew.-%, bezogen auf den Spissumextrakt, einengt, insbesondere bei einer Temperatur von unterhalb 70°C und einem Druck von weniger als 200 mbar, und dieses Gemisch trocknet.

15. Verwendung von polymeren Verbindungen, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

- Polyvinylpyrrolidonen, abgekürzt mit PVP,
- 5 - Vinylacetat - Crotonsäure - Copolymeren,
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymeren,
- 10 - Polyethylenglykolen mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 4'000 bis 35'000, insbesondere 35'000,
- Blockcopolymeren aus Polyethylenglykolen und Polypropylenglykolen,
- 15 - Proteinen und Proteinhydrolysaten aus Eiweissen pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, beispielsweise Gelatinen, und
- Blockcopolymeren aus Ethylenoxyd und Propylenoxyd,  
20 einschliesslich beliebige Mischungen davon,  
als Mittel zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 14.

16. Stabiler, homogener, von Folgeprodukten freier oder nahezu freier Extrakt aus Pflanzen oder Teilen davon, dadurch gekennzeichnet, dass dieser Extrakt nebst dem jeweils gewünschten genuinen Substanzgemisch in vollständiger oder nahezu vollständiger Form noch wenigstens ein Mittel A enthält, wobei dieses Mittel A

- 25 - die Löslichkeit von wenigstens einer im Extrakt enthaltenen Substanz erhöht,
- die Viskosität des Extraktes in Anwesenheit eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches erhöht,
- 30 - den Dampfdruck der im Extrakt gegebenenfalls enthaltenen flüchtigen Substanzen beeinflusst,
- chemische und/oder enzymatische Reaktionen zwischen einer oder mehrerer im Extrakt enthaltenen Substanz(en) verhindert oder zumindest wesentlich reduziert,
- 35 - durch Wechselwirkung mit einer oder mehrerer im Extrakt enthaltenen Substanz(en) deren Sedimentation und/oder Flotation verhindert oder zumindest wesentlich reduziert, wenn der Extrakt in flüssiger, halbfester oder in wenigstens einem Lösungsmittel gelöster und/oder suspendierter und/oder emulgiert Form vorliegt, und
- 40 - die Stabilität und/oder die Homogenität wenigstens einer im Extrakt enthaltenen Substanz erhöht,  
und  
in flüssiger, halbfester, fester oder in wenigstens einem Lösungsmittel gelöster und/oder suspendierter und/oder emulgiert Form vorliegt.

45 17. Extrakt nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösungsmittel pharmazeutisch akzeptable Lösungsmittel sind, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasser, Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykolen mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 300 bis 1500, insbesondere 300, wobei ein entsprechender Gehalt davon von 5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, insbesondere von 12 Gew.-% bis 15 Gew.-%, bevorzugt ist.

50 18. Extrakt nach einem der Ansprüche 16 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass er noch wenigstens einen pharmazeutisch akzeptablen Zusatz- und/oder Hilfsstoff enthält, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Emulgatoren, Stabilisatoren, Antioxidantien, Farbstoffen, Aromen, Sprengmitteln, Mitteln, welche die Rieselfähigkeit günstig beeinflussen, Mitteln, welche die Kompaktierbarkeit günstig beeinflussen, Mitteln, welche den Schmelzpunkt erhöhen, und Mitteln, welche die Hygroskopizität reduzieren.

55 19. Extrakt nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass er mit wenigstens einem Trägermate-

rial vermischt ist, wobei dieses Trägermaterial verkapselbar und gegenüber allen im Extrakt vorhandenen Substanzen inert sein muss, und wobei das Trägermaterial vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

5 - Polyethylenglykolen mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 300 bis 600, insbesondere 300,

10 - Fettsäureestern von Polyglycerinen,

15 - Lecithinen,

20 - Silikonölen,

25 - Sorbitanfettsäureestern,

30 - Sorbaten von Fettsäuren,

35 - Polysorbiten von Fettsäuren,

40 - Wachsen,

45 - Polyglycerinen,

50 - Triglyceriden,

55 - Fettsäuren,

60 - fetten Oelen, und

65 - Paraffinen,

70 einschliesslich beliebige Gemische davon.

20. Extrakt nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel A eine polymere Verbindung ist, und insbesondere ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus

75 - Polyvinylpyrrolidonen, abgekürzt mit PVP,

80 - Vinylacetat - Crotonsäure - Copolymeren,

85 - Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymeren,

90 - Polyethylenglykolen mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 4'000 bis 35'000, insbesondere 35'000,

95 - Blockcopolymeren aus Polyethylenglykolen und Polypropylenglykolen,

100 - Proteinen und Proteinhydrolysaten aus Eiweissen pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, beispielsweise Gelatinen, und

105 - Blockcopolymeren aus Ethylenoxyd und Propylenoxyd,

110 einschliesslich beliebige Mischungen davon.

21. Extrakt nach einem der Ansprüche 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von genuinem Substanzgemisch, bezogen auf die genuine Trockensubstanz, zu verwendetem Mittel A im Falle von

115 - PVP von 95:5 bis 70:30,

120 - Vinylacetat-Crotonsäure-Copolymeren von 98:2 bis 90:10,

- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymeren von 98:2 bis 90:10,
- Polyethylenglykolen mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 4'000 bis 35'000 von 98:2 bis 50:50,
- Blockcopolymeren aus Polyethylenglykolen und Polypropylenglykolen von 98:2 bis 90:10,
- Proteinen und Proteinhydrolysaten aus Eiweissen pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs von 98:2 bis 70:30,
- Blockcopolymeren aus Ethylenoxyd und Propylenoxyd von 98:2 bis 90:10,

beträgt.

22. Extrakt nach einem der Ansprüche 16 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Herstellung des genuinen Substanzgemisches verwendeten Pflanzen Nahrungs-, Heil- oder Gewürzpflanzen sind, insbesondere ausgewählt aus der in Anspruch 7 genannten Gruppe, wobei die Familien der Papaveraceen, beispielsweise Chelidonium majus L., Fumaria officinalis L., Sanguinaria canadensis L., Fabaceen, beispielsweise Melilotus officinalis L. Lam. em. Thuill., Phaseolus vulgaris L., Astragalus-Arten, Liliaceen, beispielsweise Allium-Arten (z.B. A. cepa L., A. ursinum L., A. sativum L.: Bulbus), Hypericaceen, beispielsweise Hypericum perforatum L., und Rubiaceen, beispielsweise Galium odoratum L., bevorzugt sind.

23. Extrakt nach einem der Ansprüche 16 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass er in einer pharmazeutisch akzeptablen Darreichungsform enthalten ist, insbesondere in

- festen Darreichungsformen zur oralen Applikation, insbesondere in der Form einer Tablette, einer Filmtablette, eines Dragees, eines Pellets, einer Hartgelatine-Kapsel, einer Weichgelatine-Kapsel,
- flüssigen Darreichungsformen zur oralen, parenteralen, rektalen, vaginalen und topischen Applikation, insbesondere in der Form einer Tropflösung, eines Sprays, einer Injektionslösung, eines Sirups,
- halbfesten Darreichungsformen zur topischen, oralen, rektalen und vaginalen Applikation, insbesondere in der Form einer Creme, eines Gels, einer Salbe, einer Paste, eines Suppositoriums.

24. Extrakt nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Herstellung des genuinen Substanzgemisches verwendete Pflanze Hypericum perforatum L. ist, und dass das Mittel A ein Proteinhydrolysat, vorzugsweise ein Gelatinehydrolysat, ist.

25. Extrakt nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Herstellung des genuinen Substanzgemisches verwendete Pflanze Chelidonium majus L. ist, und dass das Mittel A ein PVP mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 1'000'000 bis 1'500'000 ist.

26. Extrakt nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Herstellung des genuinen Substanzgemisches verwendete Pflanze Allium sativum L. ist, und dass das Mittel A ein PVP mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 2'000 bis 54'000, insbesondere 28'000 bis 34'000, ist.

27. Extrakt nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Herstellung des genuinen Substanzgemisches verwendete Pflanze ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Ammi visnaga L., Ephedra sinica (Stapf), Galium odoratum L., Melilotus officinalis L. Lam. em. Thuill. und Zingiber officinale Roscoe, und dass das Mittel A ein PVP mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 2'000 bis 54'000, insbesondere 7'000 bis 11'000, ist.